氏名（本籍）	安田　昌宏　（岐阜県）
学位の種類	博士（薬学）
学位記番号	乙　第３６４号
学位授与年月日	平成２８年９月２０日
学位授与の条件	学位規則第４条第２項該当者
学位論文の題名	臨床現場における分子標的薬・免疫調節薬の副作用リスク因子の解析と臨床薬学的応用への研究
論文審査委員	主査　足立　哲夫 副査　杉山　正 副査　中村　光浩

論　文　内　容　の　要　旨

近年開発された分子標的薬は、単独もしくは従来の殺細胞性抗がん剤と併用することにより、生存期間を大幅に延長することが報告されている。一方、医師と協働して患者に最適な薬物療法を提供することは、病院薬剤師の重要な使命である。薬剤師が分子標的薬の副作用発現におけるリスク因子を解明し、薬学的介入によって安全に薬物療法を継続できるようにすることは非常に重要である。そこで、がん患者に対する分子標的薬・免疫調節薬投与時の薬学的介入のための指標を構築することを目的に研究を行った。

１．B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者に対する Rituximab 投与による Infusion reaction 発現のリスク因子

Rituximab 投与患者 (87 例) において、Rituximab 投与前の「可溶性 IL2 レセプター (Soluble interleukin-2 receptor: sIL-2R)　>2000 U/mL 」 (オッズ比 (OR) ; 4.463) 、「ヘモグロビン (Hb) <基準値下限」(OR; 3.568) は Infusion reaction 発現のリスク因子であり、「Rituximab 投与前にステロイドを投与すること」 (OR; 0.284) は Infusion reaction 発現の抑制因子であることが見いだされた。これにより実臨床においては、「sIL-2R>2000 U/mL」、あるいは「Hb<基準値下限」の患者には、ステロイドを積極的に前投与していくことが、Infusion reaction 発症の回避に重要であることを明らかにした。

２．多発性骨髄腫患者に対する Lenalidomide 投与による血小板減少に関する指標の確立

Lenalidomide 投与患者 (28 例) における血小板減少のリスク因子として「Lenalidomide 投与開始前の血小板数 (PLT) <基準値下限」 (OR; 15.12) が見いだされた。これにより、「Lenalidomide 投与開始前の PLT <基準値下限」の患者については、血小板減少に伴う出血症状をより慎重にモニタリングする必要があることを明らかにした。

３．抗上皮成長因子受容体抗体薬投与患者の低カリウム血症発現に関する指標の確立

抗上皮成長因子受容体 (Epidermal growth factor receptor: EGFR) 抗体薬投与患者 (51 例) における低カリウム血症を回避する因子は、「血清カリウムを上昇させる作用を持つ

薬剤の併用」 (OR; 0.138) であることが見出された。これにより、抗 EGFR 抗体薬投与患者では、血清カリウムを上昇させる薬剤を併用していない患者に対しては、血清カリウム値の測定を頻回に実施するよう薬学的に介入する必要があることを明らかにした。

４．Bevacizumab 併用化学療法による尿蛋白発現に関与するリスク因子の解析

Bevacizumab 併用化学療法患者 (34 例) における尿蛋白発現のリスク因子は、「収縮期血圧 (130 mmHg 以上) 」(OR; 14.49) であることが見出された。これにより、Bevacizumab 併用化学療法を安全に継続するためには、適切な降圧治療への薬学的介入が必要であることを明らかにした。

以上、本研究では、従来の殺細胞性抗がん剤には認められなかった、分子標的薬・免疫調節薬の特有な副作用リスク因子を明らかにした。本研究によって得られた知見は、臨床に携わる薬剤師が、がん薬物療法時に薬学的介入を実践する際の極めて有用な指標となり、がん薬物療法の治療を完遂させるための安全かつ有効な治療に貢献することができた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、臨床現場において、近年、使用が拡大している分子標的薬や免疫調節薬の投与時の薬学的介入のための指標を構築することを目的とした。

B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者に対し rituximab を投与する際には、可溶性 IL2 レセプター値や血中ヘモグロビン値に留意し、infusion reaction 発症リスクの高い患者に対しては、発症の回避のためにステロイドを積極的に前投与していくことの重要性を明らかにした。次に、多発性骨髄腫患者に lenalidomide を投与する際には、血小板減少のリスクを回避するため出血症状を慎重にモニタリングする必要があることを明らかにした。さらに、抗上皮成長因子受容体抗体薬投与患者のうち、血清カリウムを上昇させる薬剤を併用していない患者については低カリウム血症発現を回避するため血清カリウムを頻回測定する必要性を、bevacizumab 併用化学療法患者においては尿蛋白発現のリスクを回避するために適切な降圧治療への薬学的介入を実施する必要性を明らかにした。

以上、本研究は、分子標的薬や免疫調節薬を用いるがん薬物療法時の薬剤師による適切な薬学的介入の実施に向け有用な情報を提供するものであり、博士（薬学）論文として価値あるものと認める。